SAT-2.201-01-HC-06

RISK AND PROTECT FACTORS FOR KIDNEY STONE DISEASE IN CHILDREN

Eva Tsonkova, Mariana Kaneva

РИСКОВИ И ПРОТЕКТИВНИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕ НА БЪБРЕЧНОКАМЕННА БОЛЕСТ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Ева Цонкова, Марияна Кънева

Risk and protect factors for kidney stone disease in children: *This paper presents the statistic results of two groups of children - one with nephrolithiasis and disease- free group. It was made a comparison between their family history, ionograms and metabolic risk quotient. By means of medical statistics certain conclusions were made.*

Key words: *kidney stone disease, nephrolithiasis, risk and protect factors, metabolic risk.*

JEL Codes: *I 19*

ВЪВЕДЕНИЕ

Бъбречно – каменната болест в детска възраст е едно от заболяванията, предизвикателство пред лекарите със своето клинично многобразие. Дълго време тя се е считала за необичайно състояние сред педиатричната популация, докато при възрастни е относително честа патология. Проблемите на детската нефролитиаза стават все по – актуални на фона на увеличаващата й се честота (1,3). Възможностите за ранна диагностика, лечение , предотвратяване или намаляване броя на рецидивите ще снижат риска от последващи усложнения, включително и на тези в зряла и напреднала възраст.С цел прогнозиране риска от рецидиви, е показано изготвяне на цялостна метаболитна оценка на всички деца с бъбречно – каменна болест(6).

Проучвания на много автори потвърждават ролята на наследствените, метаболитните , анатомичните и инфекциозните фактори за развитие на заболяването (10).

ИЗЛОЖЕНИЕ

Проведено е паралелно изследване на 109 деца/43 момчета и 66 момичета/ на възраст от 3 до 17 години с известна диагноза БКБ в период, свободен от клинична симптоматика, както и на 110 здрави/контроли/ , чието разпределение по пол и възраст съответстват на засегнатите от заболяването. Двете съвкупности формират две случайни и независими извадки деца, наблюдавани в продължение на две календарни години/2013 – 2015/.

При двете групи са осъществени детайлни клинични и параклинични изследвания с цел оценка на състоянието им, откриване на симптоми или последици от диагностицираната в миналото БКБ, търсене на електролитни, биохимични или метаболитни абнормности, асоциирани със заболяването. Осъществен е сравнителен анализ между двете групи деца. Получената информация е използвана за оценка на рискови и протективни фактори за БКБ. За целите на анализа са използвани както клинични, така и методи на приложната статистика.

Клиничните методи са обичайните за добрата медицинска практика и включват: снемане на анамнеза (включително фамилна, анамнеза на развитие, минали,

хронични, съпътстващи или остри състояния и заболявания); физикален преглед с всички негови компоненти (оглед, палпация, перкусия,), лабораторни, микробиологични и образни изследвания.

От методите на медицинската статистика с цел оценка на факторни влияния за формиране на БКБ при децата са използвани възможностите на **вероятностните модели с ограничена зависима променлива**, по специално - използвани са възможностите на **Logit-моделите**. Те представляват специфични регресионни модели, при които резултативното явление е представено на дихотомна скала. В настоящото проучване *резултативното явление* в логистичните модели отразява вероятността дете на възраст от 0 до 17 г.(вкл.) до да развие БКБ. *Независимите (факторни)* променливи в моделите са различни показатели, включващи наличието на фамилна обремененост, аномалии, инфекции, както и лабораторни показатели, изследвани последователно за двете съвкупности от пациенти/ деца с БКБ и здрави контроли/.

Използвани са логистичните регресионни модели (7), за да се оцени зависимостта между вероятността за поява (развитие) на БКБ в детска възраст и редица показатели, наблюдавани в хода на проучването. Апробирани са еднофакторни и множествени логистични регресионни модели, чрез които се цели оценка на влиянието, което оказват различните наблюдавани показатели върху вероятността за развитие на БКБ у деца. Чрез еднофакторните модели е направен опит да се оцени изолираното, самостоятелно влияние на отделно взет показател за изява на заболяването. Чрез множествените модели се цели оценка на съвкупното (общото) въздействие, което оказват два и повече наблюдавани показателя върху вероятността за развитие на БКБ.

Показателите (обяснителни променливи), които са количествено измерими, се включват директно в модела, без предварителна трансформация или кодировка. Показатели, които са количествено неизмерими, са представени на ординална или номинална скала, за да бъдат включени в съответния модел. Всяка от оценките, която е свързана с количествена факторна променлива, показва колко пъти (съответно с колко процента) се изменя шансът (вероятността да развие БКБ спрямо вероятността да не развие БКБ) за изява на заболяването при промяна (нарастване или намаление) на факторната променлива с 1-ца в съответните мерни единици.

Роля на фамилната обремененост

Резултатите от това оценяване показват, че за фамилно обремененте деца шансът за развитие на БКБ се увеличава над четири пъти спрямо децата без наличие на подобна обремененост Оцененият Logit-модел е:

. Таблица1.

Резултати от оценка на единичен логистичен модел на зависимостта между вероятността за развитие на БКБ и фамилна обремененост от първа степен

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I.for EXP (B)	
							Lower	Upper
Family_1 (1)	2,486	,550	20,452	1	,000	12,013	4,090	35,284
Constant	-,346	,151	5,257	1	,022	,708		

Децата с наличие на фамилна анамнеза до трета линия, в съвкупността здрави деца са едва 7,3%, докато тези с наличие на БКБ – 44%.

Logit_модел е използван за оценка на шанса да се развие БКБ в детска възраст, като „резултат“ от наличието на фамилна анамнеза по 1-ва линия.

Резултатите от това оценяване показват, че при наличие на положителна фамилна анамнеза от първа степен „шансът” да се развие (или вероятността за) БКБ е приблизително 12 пъти по голяма спрямо отсъствието на подобна обремененост.

Нива на серумни електролити

За оценка зависимостта между вероятността от развитие на БКБ и вариациите в нивата на серумните електролити (натрий, калий, калций, магнезий, фосфор) са построени единични и множествени логистични регресионни модели. Стремежът е чрез тях да се оцени както съвкупното, така и изолираното, самостоятелното въздействие на серумните електролити върху шанса (вероятността) за развитие на БКБ в детска възраст.

Приблизително 48,4% от измененията във вероятността за поява на БКБ в детска възраст се дължат (могат да бъдат обяснени) с вариации в стойностите на серумните електролити магнезий, натрий, фосфор

Таблица 2.

Резултати от оценка на множествен логистичен модел на зависимостта между вероятността за развитие на БКБ и серумни електролити

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I.for EXP (B)	
							Lower	Upper
a	1	2	3	4	5	6	7	8
Mg	-9,45	1,89	25,12	1	0,00	0,00008	0,00000	0,00317
Na	0,52	0,09	7,14	1	0,02	1,68203	1,39765	2,02427
P	6,328	1,243	25,926	1	,000	560,088	49,019	6399,497
Constant	3,25	0,90	13,04	1	0,00	25,79034		

От получените оценки, поместени в колони (1) и (6), може да се направи изводът, че **магнезият** може да бъде приет като силен протективен фактор по отношение на шанса (вероятността) за развитие на БКБ. Повишаване на нивата на магнезия средно с 1-ца [mmol/l] снижават многократно вероятността от поява на БКБ. Като се отчитат ниските граници, в които варира този показател, последното твърдение може да се перифразира – увеличението на нивата на магнезия снижава почти на нула риска от появата на БКБ.

Другият от серумните електролити – **натрият**, може да бъде отнесен към групата на рисковите фактори. При деца, чиито нива на натрия се повишават с 1-ца [mmol/l] (над средното, референтно равнище), вероятността от развитие на БКБ се увеличава с 68,2%.

Фосфорът е електролит, който също в резултат на стъпковата регресия е включен в множествения логистичен модел. Този серумен електролит може да бъде определен като изключително силен рисков фактор.

Таблица 3.

Резултати от оценка на множествен логистичен модел на зависимостта между вероятността за развитие на БКБ и серумни електролити

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I.for EXP (B)	
							Lower	Upper
P	,702	,139	25,425	1	,000	2,019	1,536	2,652
Constant	-6,670	1,398	22,764	1	,000	,001		

При средно увеличение на нивата на фосфора с 1-ца [mmol/l] над референтното равнище, вероятността за развитие на БКБ в детска възраст се увеличава многократно спрямо случаите, при които този електролит има стойности в референтни граници.

По отношение на **магнезия** логистичният модел е следният:

Таблица 4.

Variables in the Equation

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I.for EXP (B)	
							Lower	Upper
Mg	-22,220	3,642	37,228	1	,000	,000	,000	,000
Constant	21,027	3,409	38,052	1	,000	1,355E9		

Изолираното самостоятелно въздействие на магнезия е по-високо спрямо това, регистрирано в комбинация със серумните електролити, включени в множествения логистичен модел. Резултатът от модела потвърждава силната протективна роля на магнезия по отношение развитието на заболяването. Конкретните стойности (оценките на параметрите на модела) показват, че при 1-ца [mmol/l] средно увеличение на магнезия вероятността за изява на болестта клони към нула.

Логистичният модел, чрез който е оценено въздействието на **калция,** е поместен в таблицата:

Таблица 5.
Variables in the Equation

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I.for EXP (B)	
							Lower	Upper
Ca	3,135	1,350	5,396	1	,020	22,994	1,632	323,921
Constant	-7,352	3,163	5,402	1	,020	,001		

Вариацията в нивата на калция не може да се приеме като единствена причина за отключването на БКБ в детска възраст. Получените резултатите би следвало да се използват само като насочващи по отношение на въздействието, което оказват тези вариации.

Съотношение калций/креатинин

Коефициентът на метаболитен риск като съотношение на 24 часова уринна екскреция на калций и креатинин, се счита за рисков фактор за развитие на БКБ при стойност над 0,4. Проследени са показателите му при двете групи - деца с БКБ и здрави контроли.

Резултатите от оценката на логистичния модел за връзката между вероятността за развитие на БКБ и вариацията в нивата на калция и креатинина са представени в следващата таблица.

Таблица 6.
Variables in the Equation

Variables	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I. for EXP (B)	
							Lower	Upper
Ca_Crea (1)	3,112	,554	32,668	1	,000	22,458	7,726	65,278
Constant	-,586	,162	13,011	1	,000	,557		

Резултатите от така оценения Logit - модел показват, че при стойности на коефициента на метаболитен риск над 0,4 вероятността за развитие на БКБ в детска възраст е над 22 пъти по-голяма спрямо деца, при които тези стойности са до 0,4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проспективното проследяване на пациентите с бъбречнокаменна болест в период, свободен от клинична симптоматика, дава възможност за оценка на общото им състояние и развитие, промените в лабораторните им показатели и наличието на метаболитен риск. Предразполагащите фактори са обект на обсъждане и опит за намаляване на въздействието им. Сравняването им с контролна група здрави деца позволява чрез подходящи статистически методи да се установят разликите между тях, да се оцени тяхната значимост и да се изведат рисковите и протективни фактори за развитие на нефролитиазата. Получените резултати дават основание да се отправят следните препоръки в хода на проследяване на децата с БКБ:

- Установяване на фамилна обремененост с БКБ;
- Изследваненивата на серумните електролити – натрий, калий, калций, фосфор и магнезий;
- Измерване на 24 – часовата екскреция на калций и креатинин, определяне на съотношението им и изчисляване коефициента на метаболитен риск.

ЛИТЕРАТУРА:

[1] Анадолийска А., М. Гайдарова, Детска нефрология 1 и 2 Част, 2008

[2] Бояджиева Г., Нефрология в детската възраст, София, Медицина и физкултура, 1983.

[3] Минков М. Детска урология, София, изд. Лик, 2004.

[4] Чипева, С., Статистически анализ на категорийни данни с SPSS, УИ, УНСС, 2011,

[5] Alpay H., Ozen A., Gokse I., et al., Clinical and metabolic features of urolithiasis in children, Pediatr. Nephrology, 2009.

[6] DeFoor W., E. Jackson, E. Minevich, The risk of recurrent urolithiasis in children is depended on urinary calcium and citrate, Urology, 2010, 76,1, 242-245.

[7] D. W. HOSMER, T. HOSMER,; S. LE CESSIE3 AND S. LEMESHOW (1997) A COMPARISON OF GOODNESS-OF-FIT TESTS FOR THE LOGISTIC REGRESSION MODEL STATISTICS IN MEDICINE, VOL. 16, 965—980 (1997).

[8] Gillespil R., F.Stapleton, Nephrolithiasis in children, Pediatrics in review. 2004, 25, 4, 131-138.

[9] Kokorowski P., K. Hubert, K. Nelson, Evaluation of pediatric nephrolithiasis, Indian J. of Urology, 2010, 26, 4, 531-535.

[10] Polito C., A. Aricella, A. Marte, et. al., Clinical presentation and metabolic features of overt and occult urolithiasis, Pediatr. Nephrol, 2012, 27, 1, 101-107.

За контакти:

Д-р Ева Цонкова – Началник Отделение Педиатрия на МБАЛ – Русе – АД, тел.+ 359 888 256656, e-mail: eva_tsonkova@mail.bg,

Марияна Кънева,д.и. - асистент по Медицинска статистика в Икономически Университет, гр. Варна, бул. „Княз Борис I-ви“ 77, тел:+359 886 404953, e-mail: kanevamdk@gmail.com

Докладът е рецензиран.